



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina 2013/2014

NECROSE AVASCULAR DA CABEÇA DO FÉMUR

Heliodoro Guerreiro Coelho Manuel

Orientador

Professor Doutor Manuel André dos Santos Gomes

Porto 2014

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao Prof. Doutor Manuel André dos Santos Gomes pela forma como orientou o meu trabalho, pelas suas recomendações e cordialidade que sempre me recebeu.

Agradeço a todos os professores do ICBAS que contribuíram para o meu conhecimento.

Aos meus colegas que me acompanharam ao longo deste percurso.

À minha família pela compreensão e apoio incondicional que me deram ao longo de todo este processo,

Aos meus amigos aceitando as minhas constantes ausências.

Quero também agradecer especialmente a quem de uma forma mais chegada me acompanhou ao longo deste percurso.

Índice Geral

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução.....	6
Patofisiologia.....	8
Classificação.....	9
Diagnóstico.....	10
Tratamento.....	12
Terapia com células estaminais.....	14
Artroplastia da anca.....	16
Tratamento biológico.....	17
Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas.....	19

Resumo

A necrose avascular da cabeça do fémur é uma entidade bem conhecida mas a sua etiologia e terapêutica permanecem alvo de grande discussão. De salientar uma enorme quantidade de termos para designar esta doença, entre os quais: necrose isquémica, necrose avascular, necrose asséptica e osteonecrose. Apesar de ser mais conhecida e frequente na cabeça do fémur, outros ossos também podem ser acometidos tais como o fémur distal, úmero proximal, mandíbula, vértebras e ossos do pé e da mão. Resulta de um conjunto de factores mecânicos e biológicos que prejudicam a circulação intra-óssea da cabeça do fémur que pode ser decorrente de fenómenos tromboembólicos ou de estase venosa por diminuição do fluxo sanguíneo, levando a focos de isquemia que fragilizam a cabeça do fémur e posteriormente evolui para necrose provocando microfracturas e consequente deformação. A maioria dos casos de necrose extensa da cabeça do fémur resulta em destruição da articulação em três a cinco anos, a resolução espontânea é rara. As causas podem ser várias mas em cerca de 80% dos pacientes a causa principal é a ingestão de álcool ou uso de corticosteróides. O tratamento pode ser médico, farmacológico ou cirúrgico.

O objectivo desta revisão bibliográfica é apresentar informação actual sobre esta doença de forma a sensibilizar os clínicos para uma detecção precoce uma vez que quanto mais cedo tratada melhor o prognóstico.

Foi feita uma pesquisa na PubMed, seleccionando os artigos relacionados com necrose avascular da cabeça do fémur.

Conclui que a necrose avascular da cabeça femoral é uma entidade progressiva com várias etiologias e mecanismos fisiopatológicos diferentes em que um diagnóstico atempado evita a sua progressão. Existem vários tipos de tratamento dependendo da fase que o doente se encontra. Há também uma grande pesquisa na busca por novos tratamentos que evitem a progressão da doença.

Palavras-chave: Osteonecrose avascular, necrose avascular, necrose asséptica, fractura, cabeça femoral.

Abstract

The Avascular Necrosis of the femoral head is a well-known entity but its etiology and treatment remains the subject of much discussion. To point out a slew of terms to designate this disease including: Ischemic Necrosis, Avascular Necrosis, Aseptic necrosis and osteonecrosis. Despite being best known and most frequent in the femoral head, other bones may also be affected such as the distal femur, proximal humerus, mandible, vertebrae and bones of the foot and hand. Results of a set of mechanical and biological factors affecting the intraosseous circulation of the femoral head may be due to thromboembolic events or venous stasis by decreased blood flow, leading to foci of ischemia that weaken the femoral head and later evolved to necrosis causing microcracks and subsequent deformation. Most cases of extensive necrosis of the femoral head results in destruction of the joint in three to five years, spontaneous resolution is rare. The causes may be several but in about 80% of patients the primary cause is the ingestion of alcohol or corticosteroids. The treatment may be medical, surgical or pharmacological.

The purpose of this literature review is to present current information about this disease in order to sensitize clinicians for a sooner detection and early treatment because is associated with better prognosis.

A search was performed in PubMed, selecting the articles related to Avascular Necrosis of the femoral head.

I concluded that avascular necrosis of the femoral head is a progressive entity with several different etiologies and pathophysiological mechanisms, a timely diagnosis prevents its progression. There are several types of treatment depending on the stage of the disease. There is also a great research in the search for new treatments that prevent disease progression.

Keywords: Avascular osteonecrosis, avascular necrosis, aseptic necrosis, fracture, femoral head.

Introdução

A necrose avascular da cabeça do fémur (NACF) está associada a um conjunto de factores mecânicos como a fractura do colo e cabeça femorais, a luxação da anca e epifisiólise, também a factores biológicos como o uso de corticosteróides e álcool, anemia falciforme, doença descompressiva em mergulhadores, lúpus eritematoso sistémico, vírus da imunodeficiência humana (VIH), síndrome de Cushing, pós-transplante, radioterapia prévia, tabagismo, gravidez, coagulopatias, insuficiência renal crónica e alterações do metabolismo dos lípidos e ainda toxinas^{1,2,3,4}. Estudos indicam que factores genéticos, como mutações no gene COL2A1, têm sido associados à osteonecrose⁵. A sua frequência é mais elevada nos caucasianos; os homens são os mais afectados por volta dos 40 anos, 50% dos casos são bilaterais, acometendo ambos os fémures. A incidência nos Estados Unidos encontra-se entre 10.000 e 20.000 novos casos ao ano⁴. Clinicamente, a NACF pode ocorrer de forma assintomática, sendo que o doente pode apresentar uma marcha antálgica, no entanto, a queixa mais frequente é a dor, que pode localizar-se na face anterior da coxa com irradiação para o joelho ipsilateral ou, mais raramente para a região glútea. O início pode ser súbito ou insidioso, aumentando com a carga e o movimento. No exame físico os doentes podem apresentar dor às mobilizações activa e passiva, principalmente na rotação interna.

O uso de glucocorticóides é uma das causas mais importantes de NACF, apesar de não estar totalmente compreendido, as hipóteses incluem hipertrofia dos adipócitos, formação de êmbolos gordurosos, coagulação intravascular e apoptose de osteócitos que impedem o fornecimento de sangue para o osso e causam consequentemente necrose isquémica do tecido ósseo. A NACF induzida por glucocorticóides causa significativa morbidade e é responsável por cerca de 10% dos casos de artroplastia total da anca (ATA) nos Estados Unidos e a sua prevalência induzida por glucocorticóides é entre 3% e 38%. De acordo com as doenças subjacentes mais comuns que levam à ocorrência de NACF temos os transplantados renais e os doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES). Postula-se que a hipertrofia dos adipócitos dentro de um volume restrito leve à diminuição na perfusão do sanguínea e consequentemente provoque NACF⁶. Por outro lado, os depósitos de gordura e êmbolos gordos dentro dos vasos subcondrais e sinusóides parecem activar a via do complemento e provocar a deposição dos complexos imunes com activação subsequente do processo trombótico, tais como a coagulação intravascular. Estudos sugerem que fármacos hipolipemiantes usados no tratamento da NACF em modelos animais têm demonstrado bons resultados na prevenção da progressão da doença⁷. Outro mecanismo sugerido por indução da NACF por uso de

glucocorticóides é a apoptose dos osteócitos, pois estes tem sido encontrados presentes na cabeça femoral de pacientes submetidos a ATA. Deduz-se que estes osteócitos apoptóticos se acumulem gradualmente no osso causando interrupção do fluxo sanguíneo⁸.

NACF induzida pelo álcool é observada em abusadores de álcool e pacientes com esteatose hepática alcoólica. Tem sido relatado que o receptor Toll-like 4 (TLR4) pode desempenhar um papel crucial no entanto, Okazaki S. et al não conseguiram demonstrar essa relação entre a resposta pró-inflamatória via TLR4 e do desenvolvimento de NACF, assim pensa-se que o mecanismo da NACF induzida por álcool é provavelmente semelhante ao induzido pelos corticosteróides⁹. Estudos sugerem que o número de adipócitos aumenta com o tempo de exposição ao etanol e com concentrações elevadas, foi observado em estudos experimentais de modelos animais que células expostas ao etanol diminuíram a actividade da fosfatase alcalina e da expressão de osteocalcina. Foi também observado que o álcool induz um aumento significativo em peróxidos lipídicos séricos de triglicérides e colesterol, bem como uma redução na actividade da superóxido dismutase, que podem estar associadas à proliferação celular de adipócitos e diminuição da hematopoiese na região subcondral da cabeça femoral. Estas descobertas indicam que o álcool pode induzir directamente a adipogénese e diminuir a osteogénese no estroma da medula óssea e produzir depósitos de lípidos intracelulares que resultam na morte dos osteócitos e posteriormente o desenvolvimento da osteonecrose¹⁰. Outro estudo mostrou que o álcool pode regular positivamente a expressão do receptor - γ (PPAR γ) que leva a uma proliferação anormal de adipócitos e acumulação de gordura nos osteócitos. O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) tem sido intimamente associado com a regeneração óssea. Os resultados deste estudo demonstraram que a regulação negativa de PPAR e regulação positiva de CGRP foi eficiente na supressão da diferenciação em adipócitos e promoveu a diferenciação osteogénica¹¹.

Os mecanismos envolvidos na patogénese da NACF na doença falciforme não estão totalmente explicados, vários estudos demonstram estar relacionados com distúrbios da coagulação e aumento da pressão intra-óssea que dificulta a circulação e leva à ocorrência de isquemia devido a oclusão por eritrócitos falciformes nos vasos sinusoidais da cabeça femoral, que também são responsáveis pelo surgimento da dor¹². A activação significativa de coagulação intravascular como resultado da diminuição dos níveis de inibidores da coagulação naturais tem sido evidenciados, outro factor que tem sido associado com o aumento da predisposição para NACF na doença falciforme são os níveis elevados de hemoglobina e hematócrito¹³.

A doença descompressiva em mergulhadores está relacionada com a formação de bolhas gasosas que prejudicam a circulação nos pequenos vasos da cabeça do fémur e consequente morte celular por isquemia que leva à NACF¹⁴.

A NACF está associada a doentes infectados pelo VIH, mas o mecanismo pelo qual esta se desenvolvem ainda não é inteiramente conhecido. Um estudo encontrou uma associação estatisticamente significativa entre a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, preferência sexual e uso de drogas endovenosas. Este estudo apoia a hipótese que os inibidores da protease desempenham um papel no desenvolvimento da osteonecrose por causar hiperlipidemia, contudo os autores deste estudo não conseguiram demonstrar se o vírus é ou não causa directa de NACF¹⁵. Outro estudo envolvendo apenas indivíduos infectados pelo VIH concluiu que os doentes que evoluíram para NACF tinham níveis de D-dímeros e PCR mais elevado que os restantes, sugerindo que níveis elevados de inflamação é um risco acrescido para desenvolver NACF¹⁶.

Patofisiologia

Embora a história natural da NACF dependa da sua etiologia, é considerada uma doença progressiva, evoluindo a partir de uma fase inicial (fase 1), com áreas necróticas mínimas que podem ser visualizadas através de ressonância magnética até ao estadio mais avançado (fase 4), em que apresentam osteoartrose dolorosa. As fases da doença serão descritas mais adiante neste trabalho.

O fornecimento sanguíneo para a cabeça do fémur origina-se principalmente a partir do anel basicervical extracapsular articular e ramo ascendente da artéria circunflexa femoral medial, bem como as contribuições secundárias menores de artérias glútea inferior e superior e da artéria do ligamento redondo. A interrupção desse fornecimento sanguíneo pode ser extravascular ou intravascular, devido a causas traumáticas ou material embólico intravascular como coágulos sanguíneos, lípidos, complexos imunes, ou células falciformes¹. Outros autores referem que a escassez de vasos sanguíneos é uma característica precoce da osteonecrose, que pode também estar na origem da mesma¹⁷. Apesar da etiologia subjacente poder ser diferente, vários estudos sugerem uma via patogénica comum envolvendo apoptose dos osteoblastos e osteócitos^{1,2}. A adipogénese tem demonstrado ser um factor causal da osteonecrose relacionada com o uso de esteróides e álcool, uma vez que leva à compressão dos sinusóides venosos, a congestão venosa aumenta a pressão intra-óssea, impedindo o fluxo de sangue arterial

adequado. Com a interrupção do fornecimento sanguíneo, a falta de oxigênio e nutrientes leva à morte celular, mesmo que se mantenha algum fornecimento sanguíneo colateral; contudo este não é suficiente, o que leva a uma reparação óssea defeituosa que é um componente importante para a ocorrência da NACF¹. Para além do referido, estudos indicam que osteoblastos retirados de fêmures de pacientes com osteonecrose apresentaram redução da capacidade proliferativa que pode contribuir para o surgimento da doença¹⁸.

Para alguns autores o termo osteonecrose é por si só enganoso, já que há apoptose dos osteoblastos e osteócitos e a necrose do osso não é condição essencial numa fase inicial, a necrose histológica afectando a medula ocorre posteriormente.

Independentemente de mecanismo que leva à formação da necrose é sabido que a área de necrose óssea torna-se rodeada por uma borda esclerótica reactiva e osso esponjoso enfraquecido, que eventualmente cede sob cargas repetitivas de sustentação de peso, levando a fractura subcondral que nas radiografias se denomina "sinal do crescente". O colapso subcondral, posteriormente pode levar à degenerescência articular¹. Não é difícil concluir que um tecido ósseo fragilizado facilmente cede sobre as cargas, visto que durante a caminhada normal geram-se cargas duas a três vezes o peso do corpo sobre a cartilagem articular da cabeça femoral e da cartilagem articular da cúpula acetabular e cinco a seis vezes o peso corporal durante uma corrida ou a saltar, portanto microfraturas podem ocorrer nessas situações^{1,19}.

Classificação

Vários sistemas têm sido propostos para classificação da osteonecrose, sendo a classificação de Arlet e Ficat a mais usada. Também será apresentado a classificação de Steinberg/U Penn e de ARCO.

Fase	Ficat/Arlet	Steinberg/U Penn	ARCO
I	RX normal	RX normal	RX normal
II	Formação de cistos subcondrais e esclerose	Radiolucência/esclerose da cabeça femoral	Marcada esclerose na cabeça do femoral, não colapsada

III	Achatamento da cabeça femoral, colapso subcondral "sinal em crescente"	Colapso subcondral sem achatamento da cabeça femoral "sinal em crescente"	Colapso da cabeça femoral, "sinal em crescente" estreitamento do espaço articular
IIIA			Colapso < 3mm
IIIB			Colapso > 3mm
IV	Estreitamento osteoartrítico do espaço articular, alterações degenerativas	Colapso subcondral achatamento da cabeça femoral, espaço articular normal	Alterações osteoartríticas degenerativas
V		Achatamento com, estreitamento do espaço articular, as mudanças do acetábulo, ou ambos	
VI		Alterações degenerativas avançadas, osteoartrite secundária	

Tabela 1 - Estadiamento da osteonecrose da cabeça femoral. Adaptado de Kaushik AP, Das A, Cui Q.

Diagnóstico

O diagnóstico precoce é fundamental e está associado aos melhores resultados. É realizado com base na clínica e na imagiologia. Os sintomas têm início lento e progressivo, podem ser bilaterais, a dor pode irradiar para a região glútea, joelho e face anterior e lateral da coxa. A rotação interna e externa provoca dor e a amplitude dos movimentos inicialmente está prejudicada pela dor e pelo desconforto, porém tardiamente é prejudicada devido às mudanças degenerativas. Dor medial na coxa ou virilha com limitação de movimento em pacientes com menos de 50 anos de idade deve levantar a suspeita de osteonecrose.

Métodos auxiliares com diferentes graus de sensibilidade e especificidade também são usados, como a radiografia, cintilografia óssea, tomografia computadorizada (TC), ultra-

sonografia, medicina nuclear e a ressonância magnética (RNM) que é a ferramenta de escolha para identificar a doença em estádios pré-radiológicos ou até mesmo pré-clínicos. Segue mais abaixo a descrição dos aspectos encontrados em cada método.

A radiografia simples não é um exame muito sensível e as alterações radiológicas ocorrem vários meses após o início dos sintomas. O achado tardio da NACF depende de sua localização dentro do osso. Se a lesão ocorre dentro da medula, longe da articulação, pode ocorrer uma remodelação óssea em espiral. Entretanto se a necrose ocorre no osso subcondral, surgem geralmente padrões diferentes, com surgimento de microfraturas. Como a NACF está associada a diferentes condições clínicas, dependendo da patogenia envolvida, pode levar a aspectos radiográficos distintos. De uma forma geral após uma fase de osteopenia generalizada, mecanismos de restauração do osso começam a agir, levando a uma aparência mosqueada devido à presença de "cistos" (regiões de reabsorção de osso) e esclerose contígua (regiões de recuperação do osso). O colapso precoce do osso esponjoso perto da placa subcondral aparece como uma linha característica radiolucida, descrita como sinal crescente. Assim que este estágio é atingido, o colapso posterior é quase inevitável, representando a primeira lesão irreversível da osteonecrose. Uma vez que a superfície articular entrou em colapso e se achatou, desenvolvem-se mudanças degenerativas secundárias, resultando no estreitamento do espaço da articulação e no envolvimento secundário de outros ossos dentro da articulação.

A TC não é sensível na detecção do infarto ósseo, contudo pode diagnosticar a lesão mais cedo que a radiografia. Sua sensibilidade no diagnóstico do infarto ósseo é menor que a RNM e cintilografia óssea. A TC mostra áreas centrais ou periféricas de atenuação reduzida. Nas incidências sagital e coronal é possível observar fraturas subcondrais e colapso da superfície articular. Os achados podem mostrar uma discreta irregularidade trabecular, associada com a necrose óssea, quando a radiografia simples é normal.

A combinação de cintilografia e ultra-sonografia (USG) tem sido usada na diferenciação com outras patologias como a osteomielite e o infarto ósseo em pacientes com anemia falciforme.

Técnicas envolvendo radioisótopos são úteis para pacientes com suspeita diagnóstica de osteonecrose, quando o estudo radiológico é normal, os sintomas são unilaterais e não há factores de risco conhecidos. Até mesmo nos casos em que a RM se mostra negativa, a cintilografia pode ser positiva. Isto se deve ao fato de que a RM descreve o infarto ósseo por demonstração de edema na medula óssea, evento só observado após cinco dias do início da lesão, pois as células da medula óssea são resistentes à isquemia. Neste período os achados de mapeamento de isótopos podem

demonstrar a doença. O aumento da captação, tanto por formação óssea, como simplesmente resultado de uma maior actividade metabólica ao redor da área necrótica, pode ser demonstrada. Esta técnica apresenta, no entanto, algumas limitações, é não específica, excepto quando uma diminuição da captação é observada no centro de uma área dentro da cabeça femoral, imagem do "frio no quente". É relativamente pouco sensível em estadio de pré-colapso, quando a positividade é de 70%.

A RM é o método mais sensível do diagnóstico não invasivo, a NACF é diagnosticada quando uma faixa periférica com sinal de baixa intensidade está presente em todas as imagens sequenciais, tipicamente na porção superior da cabeça do fémur, contornando a área central da medula. Essa faixa periférica é mais aparente em imagens T1. A área central da medula contida dentro da linha escura pode ter um sinal de intensidade amplamente variável em várias imagens sequenciais. Raramente, um osso com osteonecrose histologicamente comprovada pode aparecer normal na RNM.

Em uma imagem T2, a borda interna da faixa periférica é de sinal elevado em 80% dos casos. Este sinal é conhecido como linha dupla da NACF e é considerado característico. No relato de vários casos, o sinal interno brilhante deve-se à interface reactiva ou à granulação tecidual entre a medula infartada e a normal.

De acordo com Mitchell et al, a região central delimitada por uma linha de baixa intensidade pode ter alto ou baixo sinal tanto em T1 quanto em T2, orientando para uma classificação em quatro classes (A, B, C e D). Em imagens T1, a maioria das osteonecroses pré-colapsadas exibe um sinal de alta intensidade (classes A e B), enquanto que a maioria das osteonecroses colapsadas exibe sinal de baixa intensidade (classes C e D).

Tratamento

O tratamento pode ser médico ou cirúrgico dependendo da fase da doença. O tratamento médico consiste em repouso, medicação analgésica e bifosfonatos. O tratamento cirúrgico inclui descompressão da articulação, endomielectomia, enxerto ósseo vascularizado, osteotomias do fémur proximal ou artroplastias, sendo que na fase terminal da doença (fase 4) a única maneira de tratar os pacientes é a ATA, apesar da taxa de sobrevivência de ATA ter melhorado bastante devido ao avanço dos materiais e tecnologia cirúrgica, deve ser evitada tanto quanto possível, porque os pacientes com NACF são relativamente jovens, portanto, o tratamento conjunto de preservação para os pacientes na fase III é uma questão crítica. A Osteotomia de rotação de Sugioka que

substitui a região de suporte de peso com os tecidos ósseos intactos foi utilizada em pacientes na fase III e demonstrou ser eficaz em alguns pacientes²⁰. No entanto, a aplicação deste tipo de cirurgia é limitada a doentes com áreas intactas. Pesquisas realizadas com células estaminais têm vindo a ser realizadas e prometem uma nova forma de tratar esta patologia com preservação da cabeça do fémur.

Uma das questões que se coloca no tratamento com bifosfonatos é se diminuirá a deformidade e a dor. Segundo os estudos analisados em pacientes jovens observou-se melhorias subjectivas na dor e na marcha dos pacientes tratados com bifosfonatos intravenosos. De oito estudos experimentais analisados, sete relataram redução da deformidade da cabeça do fémur e seis encontraram melhor preservação da estrutura trabecular. Estudos experimentais sugerem que a terapia com bifosfonatos protege a cabeça femoral infartada da deformidade, mas não tem efeito anabólico ósseo⁵.

Um estudo que envolveu 395 pacientes com NACF tratados com alendronato oral por três anos com um seguimento de quatro anos, mostrou uma melhora na função clínica, uma redução na taxa de colapso da cabeça femoral e de uma diminuição da necessidade de artroplastia total, comparativamente aos resultados de outros estudos em que não foi instituído tratamento. Esta melhoria é particularmente acentuada, se o tratamento é iniciado nas fases de pré-colapso da doença. Mesmo em ancas na fase III (classificação de Ficat) algum benefício foi obtido a partir do tratamento com alendronato²¹.

Contudo nem todos os autores estão de acordo com a efectividade dos bifosfonatos pois há resultados contraditórios. Num estudo realizado por Chen CH et al, que envolveu 64 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos para comparação da efectividade do alendronato versus placebo os autores demonstraram no presente estudo não haver diferenças significativas nas radiografias nem nas imagens de RM, bem como valores idênticos entre os grupos a progredir para ATA, ou diferenças no Harris hip score. O que levou os autores a concluir que o alendronato não tem nenhum efeito óbvio sobre a prevenção da necessidade de ATA, ou em reduzir a progressão da doença, ou melhorar a qualidade de vida²². Uma vez que existe estudos contraditórios será necessário uma maior investigação para poder provar ou não a eficácia dos bifosfonatos.

Descompressão do núcleo como tratamento para NACF foi descrita por Arlet e Ficat em 1964²³. O objectivo da técnica é melhorar a reparação do segmento necrótico pelo menos nas fases iniciais de progressão da doença, antes de ocorrer falha mecânica da cabeça femoral. Reparação e reconstrução foram observadas após descompressão de núcleo com esta técnica mas geralmente o reparo é incompleto. Novos vasos e células ósseas chegam ao osso pelo canal de descompressão, mas no adulto, a medula óssea da cabeça do fémur, normalmente é desprovida de células estaminais, o que pode

ser uma das razões para a deficiente remodelação devido ao pequeno número de células progenitoras na extremidade proximal do fémur com osteonecrose da cabeça femoral³. O tratamento da NACF por descompressão do núcleo e enxerto ósseo preservando a cabeça femoral têm mostrado excelentes resultados, é uma técnica de fácil execução e não requer equipamento especial.

Num estudo retrospectivo de 31 pacientes com NACF em fase II e III (sistema ARCO) tratados por descompressão central e enxerto pedículo vascular, utilizando parte da crista ilíaca com os vasos ilíacos circunflexos profundos. Desses pacientes, apenas um evoluiu no sentido da substituição total da articulação. Os pacientes foram posteriormente seguidos por um período de 5-8 anos e 48% apresentou melhoras no Harris Hip Score em mais que 28 pontos. Os autores concluíram que a descompressão do núcleo e enxerto pedicular vascularizado reduz a tensão intra-óssea para alcançar a revascularização precoce da cabeça femoral e que a elevada percentagem de células da medula e osteogénicas presentes no enxerto ajudam na vascularização e por isso alcançado bons resultados²⁴.

A descompressão e vários tipos de enxerto ósseo certamente dão excelentes resultados na fase inicial da osteonecrose, apesar dos muitos relatórios sobre a utilidade de vários procedimentos cirúrgicos, nenhum método demonstrou ser capaz de parar a progressão da doença ou a prevenção do colapso da cabeça femoral de forma eficaz.

Comparativamente aos procedimentos microcirúrgicos que exigem formação especializada e equipamentos, o enxerto vascular com pedículo ósseo, utilizando parte da crista ilíaca é fácil de executar e não requer nenhum equipamento especial ou técnica²⁴.

Terapia com células estaminais

O transplante de células estromais mesenquimatosas multipotentes é uma ferramenta promissora para a regeneração do sistema músculo-esquelético.

Em 2002, Hernigou e Beaujean descreveram uma técnica para a injeção de células-tronco mesenquimatosas, combinadas com a descompressão do núcleo para introduzir os produtos biológicos na área de necrose. O estudo envolveu 116 pacientes e um total de 189 intervenções. Os pacientes nas fases precoces da doença apresentaram excelentes resultados a 5 anos, com apenas nove de 145 a requerem ATA. No entanto dos 44 dos pacientes na fase III 25 necessitou de ATA durante o mesmo período²⁵. Os autores desse estudo também foram capazes de demonstrar que a quantidade de

células-tronco injectados bem como a etiologia subjacente da osteonecrose estavam relacionados com a progressão da doença. Pacientes com concentrações mais baixas de células-tronco (medido em unidades formadoras de colónias in vitro) ou uma história de transplante de órgãos, uso de álcool, ou a exposição a corticosteróide apresentaram risco aumentado de progressão da doença²⁵.

Num estudo retrospectivo do grupo acima após acompanhamento por 13 anos, verificou-se que 94 de 534 progrediram para THA os pacientes deste grupo apresentaram um aumento significativo do Harris Hip Score e uma diminuição do tamanho da lesão necrótica na ressonância magnética e 69 pacientes neste grupo tiveram resolução completa das lesões necróticas na RM. Alívio significativo da dor após injeção de concentrado de medula óssea foi observado nos pacientes e a taxa de progressão para THA neste estudo é semelhante a outros^{3,20}.

Desde o trabalho original de Hernigou e Beaujean, outros estudos analisaram o emprego da descompressão do núcleo com células de medula óssea. O primeiro estudo foi realizado em 2004 e foram comparados pacientes nos estádios iniciais da doença (fase I – II)²⁶. Neste estudo oito ancas foram tratadas por descompressão do núcleo e dez por descompressão do núcleo com enxerto de medula óssea, que resultaram ambos em uma redução significativa da dor e sintomas comuns. Passados 24 meses, cinco das oito ancas no grupo controle haviam-se deteriorado para a fase III, enquanto apenas uma das dez ancas no grupo de enxerto de medula óssea tinham progredido para a fase III. A análise de sobrevida mostrou uma diferença significativa no tempo de entrada em colapso entre os dois grupos. O implante de células mononucleares da medula óssea foi apenas associada a efeitos secundários menores²⁶.

Outros estudos prospectivos foram concluídos, e os seus resultados foram promissores e comparáveis com o estudo anterior²⁷. Foram comparados 25 ancas tratadas por descompressão do núcleo e 26 tratados com enxerto de células da medula óssea. Houve uma melhora significativa na pontuação de Harris Hip score entre ambos os grupos, contudo os investigadores notaram que os pacientes no grupo que recebeu tratamento com células estaminais que tinham avaliação pré-operatórios com Harris Hip scores inferiores, alterações de raios- X, edema ou efusão em RM tiveram resultados melhores em comparação com pacientes similares tratados por descompressão do núcleo²⁷.

Noutro estudo que avaliou 100 pacientes, em que 51 ancas foram submetidas a descompressão do núcleo e 53 ancas submetidas a enxerto com células da medula óssea. No grupo de descompressão do núcleo, dez pacientes progrediram para ATA, enquanto apenas dois no grupo enxerto de células da medula²⁸. Os resultados deste estudo são consistentes com os de investigações menores que demonstraram que os

pacientes tratados com enxerto de células da medula óssea alcançaram resultados significativamente mais elevados no Harris hip score.

Embora estes resultados iniciais tenham sido promissores, um estudo não evidenciou diferença nos resultados em relação à descompressão do núcleo versus perfuração múltipla com implantação de células estaminais²⁹. No presente estudo 128 pacientes (190 ancas) em fase I, IIA, IIB e alguns doentes de fase III, foram divididos em dois grupos com base em qual o tratamento que tinham recebido²⁹.

As taxas de sucesso de implantação de células-tronco e de descompressão do núcleo de acordo com o método de Kaplan-Meier. A diferença entre os grupos foi estatisticamente insignificante (teste log-rank, $P < 0,8527$).

Uma das razões pode ser a dificuldade de manter as células viáveis nas áreas necróticas. No entanto, estudos sugerem que as células estaminais são capazes de se expandir e sobreviver em ambiente avascular nas fases iniciais da doença³⁰. Outro factor que tem mostrado influenciar a cicatrização de lesões necróticas na cabeça femoral é o número de células estaminais²⁵. Amplificação das células estaminais da crista ilíaca foi proposta a fim de aumentar o número. Verificou-se que as células estaminais mesenquimais isoladas a partir da crista ilíaca podem ser expandidas com sucesso num ambiente in vivo e transplantadas para a área de necrose óssea³¹.

Outro estudo refere a utilização de células tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo e injectadas directamente na articulação dos pacientes com NACF; neste estudo observou-se também uma redução na dor que coincidiu com uma diminuição do volume de necrose femoral³².

No tratamento com células estaminais o prognóstico é influenciado pelo tamanho da área necrótica, fase da doença, tempo a partir do diagnóstico, e factor etiológico.

Artroplastia da anca

Consiste na substituição cirúrgica da articulação da anca por um dispositivo artificial de forma a permitir uma melhoria considerável na mobilidade e na redução da dor.

Há vários tipos de próteses: cimentadas, não cimentadas e híbridas. As cimentadas utilizam metilmetacrilato para fixar a prótese ao osso, normalmente usadas em pacientes com idade mais avançada. As não cimentadas a fixação ocorre

naturalmente com o crescimento do osso para a superfície da prótese com boa qualidade óssea. Nas próteses híbridas ocorre uma situação mista.

As próteses também variam de acordo com o material utilizado. Metal com polietileno são as mais antigas e apresentam a desvantagem de desgastar mais rapidamente. Cerâmica com cerâmica dura mais e desgasta menos, mas podem surgir ruídos e risco de fractura da cerâmica. Metal com metal desgasta pouco, mas não deve ser utilizada em mulheres em idade fértil, em indivíduos com insuficiência renal crónica e que tenham alergias ao metal.

Tratamento biológico

A consideração de tratamentos com base em mecanismos biológicos subjacentes leva ao reconhecimento de muitas terapias potenciais que podem ou prevenir a progressão ou até mesmo, reverter o processo de osteonecrose em fases não muito avançadas. Evidências histopatológicas mostram que o evento celular inicial é a apoptose dos osteócitos; a homeostasia requer que a morte e o renascimento de osteócitos sejam equilibrados. Assim, uma abordagem lógica para tratamento inclui medidas que reduzam a apoptose dos osteócitos e melhorem a proliferação de osteoblastos. A redução da apoptose dos osteócitos pode ser conseguida com membros da família Bcl-2 (Bcl-2 e Mcl -1), vias de sinalização Wnt/catenina (usando um anticorpo esclerostina) e proteínas de choque térmico (por aplicação profunda de radiação infravermelha), bem como a administração de bisfosfonatos e nitratos. Medidas para aumentar a proliferação de osteoblastos incluem o uso de células-tronco, terapia de ondas de choque extracorpóreas, aspirina, o bortezomibe inibidor proteossoma, melatonina e aplicação de calor local. Uso de factor de crescimento vascular endotelial poderia incentivar a proliferação de vasos sanguíneos e osteogénese³³.

Conclusão

A NACF tem sido associada com uma vasta gama de condições. Muitas teorias têm sido propostas para decifrar o mecanismo por trás do seu desenvolvimento. Uma melhor compreensão da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento acerca desta doença são necessárias para ajudar o médico a determinar quais pacientes têm maior risco de osteonecrose, facilitando o diagnóstico precoce e melhores opções de tratamento. Pacientes com risco aumentado de osteonecrose devem ser cuidadosamente monitorizados de forma a utilizar o tratamento menos invasivo e poder travar o avanço da doença o mais cedo possível, porque nos casos detectados tardiamente os pacientes tem de ser submetidos a artroplastia total da anca, o que acarreta mau prognóstico a longo prazo, sobretudo em pacientes de idade jovem.

Muitos tipos de tratamentos estão disponíveis e em investigação para esta doença dependendo da fase e etiologia que se encontra o paciente, contudo é necessário mais estudos de forma a comprovar a verdadeira eficácia dos mesmos e por outro lado abrir horizontes na compreensão e busca por novos tratamentos com base na fisiopatologia de cada doente.

O tratamento com células da medula óssea parece ser um tratamento seguro e eficaz para os estágios iniciais da NACF.

Descompressão do núcleo é a técnica *gold standard* para o tratamento da fase inicial NACF. Actividades de pesquisa ao longo da última década têm explorado o potencial das células progenitoras mesenquimatosas e dos factores de crescimento. No entanto ainda faltam estudos baseados nos factores de crescimento que possam validar a sua eficiência em comparação com as terapias convencionais e também avaliar em que medida a regeneração óssea resultam dessas.

Como a NACF pode afectar pacientes com variados factores de risco, é importante que se suspeite desta patologia em indivíduos susceptíveis. A detecção precoce pode afectar o prognóstico, pois este depende da fase e localização da doença.

Referências Bibliográficas

- 1 Kaushik AP, Das A, Cui Q (2012) Osteonecrosis of the femoral head. *World J. Orthop.* 3(5): 49–57
- 2 Youm YS, Lee SY, Lee SH (2010) Apoptosis in the Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin. Orthop. Surg.* 2(4): 250–255
- 3 Hernigou P, et al (2009) Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J. Orthop.* 43(1): 40–45
- 4 Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR (1999) Osteonecrosis of the femoral head. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 7(4):250-61
- 5 Young ML, Little DG, Kim HK (2012) Evidence for Using Bisphosphonate to Treat Legg-Calvé-Perthes Disease. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470(9): 2462–2475
- 6 Chan KL, Mok CC. (2012) Glucocorticoid-Induced Avascular Bone Necrosis: Diagnosis and Management. *Open orthop. J.* 6:449-457.
- 7 Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al. (2008) Effect of simvastatin on steroid induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J. Orthop Sci.* 13(5):463–8.
- 8 Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. (2004) Apoptosis-- a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg. Br.* 86(8):1209–13
- 9 Okazaki S, Nagoya S, Tateda K, Katada R, Mizuo K, Watanabe S, Yamashita T, Matsumoto H (2013) Experimental rat model for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int. J. Exp. Pathol.* 94(5):312-9.
- 10 Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ (2003) Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (410):213-24.

- 11 Li J, Wang Y, Li Y, Sun J, Zhao G. (2014) The effect of combined regulation of the expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and calcitonin gene-related peptide on alcohol-induced adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol. Cell. Biochem.* 10.1007/1010-2016-4.
- 12 Mukisi MM, Bashoun K, Burny F. (2009) Sickle-cell hip necrosis and intraosseous pressure. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 95(2):134-8.
- 13 Akinyoola AL, Adediran IA, Bolarinwa AR (2009) Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *Int. Orthop.* 33 (4): 923-926.
- 14 Sharareh B, Schwarzkopf R, (2014) Dysbaric Osteonecrosis: A Literature Review of Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management. Epub.
- 15 Matos MA, Alencar RW, Matos SS. (2007) Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz. J. Infect. Dis.* 11(1):31-4
- 16 Morse CG, Dodd LE, Nghiem K, Costello R, Csako G, Lane HC, Lozier JN, Kovacs JA. (2013) Elevations in D-dimer and C-reactive protein are associated with the development of osteonecrosis of the hip in HIV-infected adults. *AIDS* 20;27(4):591-5
- 17 Ohzono K, Takaoka K, Saito S, et al (1992) Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 277:86-8
- 18 Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D. (2003) Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J. Rheumatol.* 30(2):348-51.
- 19 Bogert VD, Read L, Nigg BM (1999) An analysis of hip joint loading during walking, running, and skiing. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31(1):131-42
- 20 Martin J. R. Houdek M.T and Sierra RJ (2013) Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis. *Croat Med. J.* 54(3): 219–224

- 21 Agarwala S, Shah S, Joshi VR (2009) The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J. Bone Joint Surg. Br.* 91(8):1013-8
- 22 Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH and Wang GJ (2012) Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 64 1572-1578
- 23 Arlet J, Ficat P. (1964) Forage-biopsie de la tête fémorale dans l'ostéonécrose primitive. Observations histopathologiques portant sur huit forages. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* 31:257.
- 24 Babhulkar S (2009) Osteonecrosis of femoral head: Treatment by core decompression and vascular pedicle grafting. *Indian J. Orthop.* 43 (1): 27-35
- 25 Hernigou P, Beaujean F (2002) Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (405):14-23
- 26 Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Tounouz M, Lambermont M (2004) Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg. Am.* 86(6):1153-60
- 27 Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N (2012) Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *J. Arthroplasty.* 27(5):679-86
- 28 Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, Liu B, Yu X (2012) Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone* 50(1):325-30
- 29 Lim YW, Kim YS, Kwon SY (2013) Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head. *Exp. Mol. Med.* 45(11):e61
- 30 Gangji V, Maertelaer V, Hauzeur JP (2011) Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone* 49(5):1005-9

31 Rackwitz L, Eden L, et al (2012) Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. *Stem Cell Res. Ther.* 3(1):7

32 Pak J. (2012) Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads. *Pain Physician* 15(1):75-85.

33 Fessel J (2013) There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. *Rheumatology* 52:235-241